

再谈先天性巨结肠小肠结肠炎的防治

施诚仁

【摘要】 小肠结肠炎(Hirschsprung's disease associated enterocolitis, HAEC)是先天性巨结肠较为严重的一种合并症,其临床表现轻重程度不一,轻者仅出现轻度腹胀,严重者则可发生严重感染性休克伴多脏器功能衰竭。本文将围绕近年来 HAEC 的治疗方案和病因学领域取得的研究进展做一评述,为进一步规范 HAEC 的诊治流程提供参考依据。

【关键词】 Hirschsprung 病/并发症; 小肠结肠炎,坏死性/病因学; 小肠结肠炎,坏死性/预防和控制在; 小肠结肠炎,坏死性/治疗

【中图分类号】 R722.1 R574.62

Re-discussion on prevention and treatment of congenital megacolon enterocolitis. Shi Chengren. Affiliated Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China. Email: shicr629@163.com

【Abstract】 Hirschsprung's disease associated enterocolitis (HAEC) is a serious complication of congenital megacolon. Its clinical manifestations vary in severity. Milder cases only have slight bloating and severe cases may be fatal septic shock with multiple organ failure. This article focuses upon recent research advances in the treatment and etiology of HAEC and provide rationales for further standardizing the diagnosis and treatment of HAEC.

【Key words】 Hirschsprung Disease/CO; Enterocolitis, Necrotizing/ET; Enterocolitis, Necrotizing/PC; Enterocolitis, Necrotizing/TH

先天性巨结肠是小儿外科常见疾病,发病率约为 1:5 000,其主要病因是肠神经系统发育缺陷(即肠肌间神经丛中神经节细胞缺如)。但有关本病的许多问题仍存在争议,其中的热点之一是合并小肠结肠炎(Hirschsprung's disease associated enterocolitis, HAEC)。HAEC 是导致患儿死亡的主要原因之一,可发生在手术前或手术后,笔者团队也曾针对 HAEC 发表过基于单中心的治疗体会及研究报告^[1-4]。现结合近年来 HAEC 的研究进展,对 HAEC 的认识和治疗体会进行再度探讨。

一、HAEC 的分级标准

手术前 HAEC 发生率为 6%~26%,究其原因,主要是因为长期便秘可能导致肠道菌群发生过度增殖,不同菌群种类在肠道的生存优势发生了变化。但通过外科手术切除无神经节肠段后,虽然梗阻的症状得到了解决,但 HAEC 的发病率仍达 5%~

42%^[5];这提示 HAEC 发病与手术术式、手术时间的选择没有绝对的相关性;除了加强对 HAEC 病因和病理生理层面的认识外,还要进一步对 HAEC 概念进行标准化^[6]。

HAEC 临床表现轻重程度不一,轻者仅出现轻度腹胀,严重者则可发生严重感染性休克伴多脏器功能衰竭,但大多数病例仍以发热、腹胀、腹泻、白细胞升高、腹部放射学检查显示肠壁水肿、黏膜呈锯齿状改变等为主要特点,可以看出 HAEC 和肠梗阻、胃肠炎等疾病存在相似的表现^[7]。近年来有研究者提出 HAEC 需要按临床表现、实验室指标和放射学结果进行综合评分,首先是 Pastor 于 2009 年提出运用 Deiphi 法建立疾病风险分级,有助于预后评估;该评分系统总分为 20 分,得分 >10 分即可判定为 HAEC^[8]。

2018 年, Frykman 等人针对 Pastor HAEC 的分级评估标准进行了再次研究分析,认为得分 ≥ 4 分即可判定为 HAEC,在一定程度上提高了筛检灵敏度^[9]。有研究参考 Pastor 分级标准,最初诊断为 HAEC 者仅占总病例数的 50%;但是通过 Frykman

分级进行二次筛检后,这一比例可提高到98%左右;总体来说,该研究团队认为Pastor分级的灵敏度比较有限,难以诊断出轻型的HAEC病例^[10]。

二、HAEC的危险因素

HAEC的病因学研究数量较多,从文献报道来看,其相关因素主要包括黏膜屏障缺陷、黏膜未成熟、肠道菌丛失衡等,但上述因素与HAEC的因果关系有待进一步验证^[4]。但也有研究明确提到了Trisomy 21(21三体综合征)、合并其他先天性畸形、出生后1周以上延迟诊断为先天性巨结肠及长段型等因素均与HAEC高度相关^[5]。另外,基于动物实验模型的研究报告也指出,出口梗阻(吻合口狭窄)、拖出段为移行段、胃肠道黏膜免疫机制受损、肠内菌丛失衡均与HAEC发生有关^[11]。

(一)新生儿期巨结肠

与大龄儿童及成年人相比,新生儿肠管发育尚未成熟,肠上皮细胞类型及成熟度欠完善。屏障和免疫功能未完全成熟,新生儿肠道内微生物菌丛易出现失衡,肠管损伤后康复过程相对较慢。因此新生儿期的先天性巨结肠容易并发HAEC^[12-14]。

(二)DOWN氏综合征(Down syndrome, DS)

DS是人类最频发的染色体畸形,发病人数占全球出生存活儿童的1/1600^[15]。常见临床表现除特殊疾病面容外,还可表现为肌张力减少、神经智力缺陷、先天性心脏病和其他器官发育缺陷等。此外,DS患者中胃肠道功能障碍的发生率约为77%,发生消化道畸形的风险比正常人群高出100倍左右^[16]。Wallace RA复习了一项基于56例成人DS的诊疗经验,发现慢性便秘占19%,慢性腹泻病因不明占19%,胃食管返流性疾病占9%,胆囊结石占4%,食管失弛缓症占2%,肝功能异常病因不明者2%,可见上述症状均与患者的消化功能相关^[17]。甚至有报道显示,近1/3的十二指肠闭锁均合并DS,但DS是否为十二指肠的直接病因还需要通过更多的观察才能验证^[18]。

已有多项研究指出,DS患儿合并先天性巨结肠的情况下容易发生HAEC。Moore SW于2011年提出大脑发育障碍和肠神经系统发育紧密相关,均可被认为是一种涉及神经元缺陷的疾病^[19]。临床上也观察到DS合并先天性巨结肠患儿在接受拖出手术后肠功能紊乱会持续发生,不仅疗效不够满意,也增加了HAEC的发生机率^[20]。一项80年代的研究表明,在DS患儿中观察到黏膜下神经丛中每个神经节所含的神经元平均数仅为正常组的69%左

右,而在肌间神经丛中该比例为75%左右^[21-22]。

(三)肠管远端的机械性梗阻

肠管远端出口梗阻往往可以导致便秘和HAEC,也被认为是发生污粪的原因之一。残留病变肠段拖出、吻合口狭窄、内括约肌迟缓、拖出肠管缺血及神经节细胞变异等因素均可导致肠蠕动受到影响,粪便易长期积聚,导致某些菌群过度增殖,继而诱发菌群失调、肠黏膜受损^[4-5]。这也可以解释,迄今为止在HAEC的防治措施中,仍沿用了拖出术后常规行术后肛门扩张的做法^[8,23]。

(四)HAEC易感因素的基础研究

炎性微质体(inflammasomes)和凋亡相关特异蛋白(apoptosis-associated speck-like preteens, ASC)可导致caspase-1活性释放,促进炎性前cytokines(IL-1 β 和IL-18)从前体中分离出来,从而影响宿主。其中炎性微质体中有关NLRP3、NIRP12和NIRC4的研究较多,这些研究发现,无神经节和神经节肠段NLRP3、NLRP12、NLRC4、ASC和pro-IL-1 β 的表达量减少可增加HSCR病人发生HAEC的风险^[24]。

Donnell A等^[25]于2015年报道,在拖出有神经节结肠如出现*Fxyd1*基因的异常表达可导致HSCR术后患者消化系统功能的改变,因为*Fxyd*是一种家族蛋白,同时也是Na⁺-K-ATP酶的辅基,而酶促反应可维持Na⁺、K⁺浓度对细胞生理功能的影响,从而形成HSCR术后消化系统功能改变。

三、HAEC的治疗评估

肛门直肠畸形和HSCR均伴有不同程度的便秘、大便失禁等慢性肠道病变。曾有研究针对目前的治疗方法对肠功能预后、生活质量的关系进行评估^[23]。Gosain A等^[7]于2017年提出了HAEC的诊断和处理指南,即把HAEC分为可疑、确定和严重3个级别,分别制定相应的诊断标准和处理原则,在整体上对HAEC有一定的指导意义。Langer JC等^[11]于2017年也初步制订了HSCR术后的梗阻处理指南,指出造成术后梗阻症状的主要原因包括机械性梗阻、原有(或获得性)的肠段出现无神经节细胞症(或神经节细胞减少症)、拖出段原为移行段、内括约肌迟缓、大便干结与其它肠动力性疾病等。

以下几篇文献围绕近25年HAEC的治疗经验进行了较为系统的回顾,对HAEC的治疗具有较强的指导意义,现总结如下^[24-26]: ①术后肛门常规扩张结果对治疗的指导意义需要客观看待。②肛门内括约肌后切开或切除(posterior myotomy/myecto-

my) 对治疗出口梗阻和 HAEC 有一定疗效。③肉毒杆菌素 (botulinum toxin, BT) 注射治疗最初有效率可达 77% 左右, 多次长期使用后有效率仅 44% 左右。④使用 NO (nitric oxide) 可使 50% 左右的慢性肛痿得到愈合。⑤预防性应用益生菌对降低 HAEC 发病的依据不足。⑥抗炎性药物色甘酸钠 (cromoglycate) 是一种不可被吸收的细胞稳定剂, 治疗炎性肠病的疗效肯定。

以上建议肯定存在一定的争议, 我们也期待后续的研究者对治疗方案及发病机理进行更为深入的研究。

四、展望

关于 HAEC 的发病机理已形成诸多的病因假说, 但均存在一定的争议。HAEC 分级标准开始逐渐进入更加细化的阶段, 其目的在于早期诊断、早期干预, 防止疾病进一步发展; 同时建议保留肠管, 以免发生不良后果 (如肠穿孔、腹膜炎、感染性休克、因大段肠管切除导致的难治性短肠综合征等)。HAEC 防治措施中, 确定有效的内容建议保留, 但对于临床应用后结果不一的干预措施要慎重对待。如益生菌的应用需要考虑各种炎性肠病中微生态调节剂的具体治疗时机选择, 而最适剂量、剂型、疗程时长等指标仍需要通过大样本、多中心和遵循随机化设计的临床试验加以验证。肠道损伤修复中, 单独依靠药物及外科干预的效果仍相对有限, 应重点加强该病的前期预防意识。目前提出肠道干细胞在肠损伤修复中可能具有一定的应用价值, 但样本量尚不充足, 我们也期待肠道干细胞能作为一种新途径, 起到对 HAEC 及其它炎性肠病进行早期防治的效果。

参考文献

- Shen DH, Shi CR. Detection of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis [J]. *World J Pediatr*, 2009, 5(3): 201-205.
- 沈涤华, 施诚仁, 周莹, 等. 肥大细胞检测在先天性巨结肠小肠结肠炎中的临床意义 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2008, 29(2): 85-87. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2008. 02. 007.
Shen DH, Shi CR, Zhou Y, et al. Clinical significance of mast cell detection in congenital megacolon enterocolitis [J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2008, 29(2): 85-87. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2008. 02. 007.
- Zhou Y, Shi CR, Liu W, et al. The preliminary study on fabrication tissue engineered intestine of rat with intestinal epithelial organic units seeded into cylinder polymer scaffold [J]. *Tissue Engineering*, 2006, 12(4): 1122.
- 虞贤贤, 施诚仁, 蔡威. 先天性巨结肠小肠结肠炎发病机制及防治研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17(4): 61-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 04. 013.
Yu XX, Shi CR, Cai W. Progress in the pathogenesis and prevention of congenital megacolon enterocolitis [J]. *J Clin Ped Sur*, 2018, 17(4): 61-66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 04. 013.
- Austin KM. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis [J]. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2012, 21(4): 319-327. DOI: 10. 1053/j. sempedsurg. 2012. 07. 006.
- Menezes M, Corbally M, Puri P. Long-term results of bowel function after treatment for Hirschsprung's disease: a 29-year review [J]. *Pediatric Surgery International*, 2006, 22(12): 987-990. DOI: 10. 1007/s00383-006-1783-8.
- Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis [J]. *Pediatric Surgery International*, 2017, 33(5): 517-521. DOI: 10. 1007/s00383-017-4065-8.
- Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, et al. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2009, 44(1): 250-256. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2008. 10. 052.
- Frykman PK, Kim S, Wester T, et al. Critical evaluation of the Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) score: A multicenter study of 116 children with Hirschsprung disease [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2017; S0022346817304219. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2017. 07. 009.
- Frykman PK, Kim S, Wester T, et al. Critical evaluation of the Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) score: A multicenter study of 116 children with Hirschsprung disease [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2017; S0022346817304219. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2017. 07. 009.
- Langer JC, Rollins MD, Levitt M, et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease [J]. *Pediatric Surgery International*, 2017, 33(5): 523-526. DOI: 10. 1007/s00383-017-4066-7.
- Maciak A, Vucurevic G, Kronfeld A, et al. Complex fluid collection on abdominal ultrasound indicates need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis [J]. *European Journal of Pediatric Surgery*, 2017, 27(2): 161-165. DOI: 10. 1055/s-0036-1580702.

- 13 Hackam DJ, Filler RM, Pearl RH. Enterocolitis after the surgical treatment of Hirschsprung's disease; Risk factors and financial impact [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 1998, 33(6): 830-833. DOI: 10.1016/S0022-3468(98)90652-2.
- 14 Li B, Lee C, Cadete M, et al. Neonatal intestinal organoids as an ex vivo approach to study early intestinal epithelial disorders [J]. *Pediatric Surgery International*, 2018, 23(1): 1-5. DOI: 10.1007/s00383-018-4369-3.
- 15 Cronberg SL, Anne S, Kjaer TW, et al. Quantitative electroencephalography as a diagnostic tool for Alzheimer's dementia in adults with Down syndrome [J]. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2015, 5(3): 404-413. DOI: 10.1159/000438857.
- 16 Spahis JK, Wilson GN. Down syndrome: Perinatal complications and counseling experiences in 216 patients [J]. *American Journal of Medical Genetics*, 1999, 89(2): 96-99.
- 17 Wallace, Robyn A. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic [J]. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 2007, 32(1): 45-50. DOI: 10.1080/13668250601146761.
- 18 Kallén, Bengt, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome [J]. *American Journal of Medical Genetics*, 1996, 65(2): 160-166.
- 19 Moore SW. Hirschsprung's disease and the brain [J]. *Pediatric Surgery International*, 2011, 27(4): 347-352. DOI: 10.1007/s00383-010-2807-y.
- 20 Friedmacher F, Puri P. Hirschsprung's disease associated with Down syndrome; a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality [J]. *Pediatric Surgery International*, 2013, 29(9): 937-946. DOI: 10.1007/s00383-013-3361-1.
- 21 Heuckeroth RO, Schafer KH. Gene-environment interactions and the enteric nervous system; Neural plasticity and Hirschsprung disease prevention [J]. *Developmental Biology*, 2016; S0012160616300033. DOI: 10.1016/j.ydbio. 2016.03.017.
- 22 Nakazato Y, Landing BH. Reduced Number of Neurons in Esophageal Plexus Ganglia in Down Syndrome; Additional evidence for reduced cell number as a basic feature of the disorder [J]. *Fetal & Pediatric Pathology*, 1986, 5(1): 55-63. DOI: 10.3109/15513818609068848.
- 23 Kyrklund K, Neuvonen MI, Pakarinen MP, et al. Social morbidity in relation to bowel functional outcomes and quality of life in anorectal malformations and Hirschsprung's disease [J]. *European Journal of Pediatric Surgery*, 28(6): 522-528. DOI: 10.1055/s-0037-1607356.
- 24 Nishikawa R, Hotta R, Shimojima N, et al. Migration and differentiation of transplanted enteric neural crest-derived cells in murine model of Hirschsprung's disease [J]. *Cyto-technology*, 2015, 67(4): 661-670. DOI: 10.1007/s10616-014-9754-8.
- 25 Anne marie O'Donnell, Hiroki Nakamara, Christian Tomuschat. Abnormal scn1b and Fxyd 1 gene expression in the pulled-through ganglionic colon may influence functional outcome in patients with Hirschsprung's disease [J]. *Pediatr Surg Int*, 2019, 35(1): 9-14. DOI: 10.1007/s00383-018-4370-x.
- 26 Rintala R. Sodium cromoglycate in the management of chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(7): 1032-1035. DOI: 10.1053/jpsu.2001.24732.

(收稿日期: 2019-04-18)

本文引用格式: 施诚仁. 再谈先天性巨结肠小肠结肠炎的防治 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(5): 348-351. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.002.

Citing this article as: Shi CR. Re-discussion on prevention and treatment of congenital megacolon enterocolitis [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(5): 348-351. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.002.

2019 年本刊重点报道内容(包括但不限于)

2019 年本刊重点报道内容包括: 小儿外科开展的多中心临床研究、小儿脊柱裂的诊治、性别发育异常(DSD)的外科评估及处理、小儿外科快速康复技术、小儿肠衰竭的分类与处理、儿童食管狭窄类疾病的外科治疗进展、小儿内镜技术的应用、小儿脉管异常类疾病的诊治、小儿神经外科疾病的诊治、儿童肾积水的诊断与治疗、小儿门静脉高压的诊断与处理、儿童陈旧性孟氏骨折的治疗决策。